

EP0139608

Publication Title:

Prostaglandins and antigestagens for induction of labor and for abortion

Abstract:

A pharmaceutical composition containing a prostaglandin and an antigestagen is suitable for induction of labor and for abortion.

-----  
Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

**BEST AVAILABLE COPY**

*This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.*

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(19)

(11)

Veröffentlichungsnummer:

**0 139 608**  
**A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **84730108.2**

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 K 31/565**  
**/(A61K31/565, 31:557)**

(22) Anmeldetag: **10.10.84**

(30) Priorität: **12.10.83 DE 3337450**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**02.05.85 Patentblatt 85/18**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE**

(71) Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin**  
**und Bergkamen**  
**Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11**  
**D-1000 Berlin 65(DE)**

(72) Erfinder: **Elger, Walter, Dr.**  
**Schorlemerallee 12B**  
**D-1000 Berlin 33(DE)**

(72) Erfinder: **Beier, Sybille, Dr.**  
**Uhlandstrasse 121**  
**D-1000 Berlin 31(DE)**

(54) **Prostaglandine und Antigestagene zur Geburtseinleitung oder für den Schwangerschaftsabbruch.**

(57) **Kombinationserzeugnisse enthaltend ein Prostaglandin und ein Antigestagen sind zur gemeinsamen Verwendung zur Geburtseinleitung und für den Schwangerschaftsabbruch geeignet.**

EP 0 139 608 A2

COMPLETE DOCUMENT

Die Erfindung betrifft ein Kombinationserzeugnis zur gemeinsamen Verwendung zur Geburtseinleitung oder für den Schwangerschaftsabbruch, enthaltend ein Prostaglandin (PG) und ein Antigestagen (AG) sowie die Verwendung von Prostaglandinen zur Geburtseinleitung oder für den Schwangerschaftsabbruch in Kombination mit Antigestagenen.

Um Gefahren für Mutter und/oder Kind abzuwenden, ist es manchmal erforderlich, eine Geburt künstlich einzuleiten oder eine Schwangerschaft vorzeitig zu beenden.

Dafür stehen chirurgische Techniken und pharmakologische Methoden zur Verfügung.

Eine günstige pharmakologische Methode ist die vaginale oder intramuskuläre Applikation von Prostaglandinen, die im Falle des Schwangerschaftsabbruches im 1. oder 2. Schwangerschaftstrimester (Contraception 1983, Vol. 27, 51-60 und Int. J. Gynaecol. Obstet. 1982, Vol. 20, 383-386) vorgenommen wird.

Vorteile der Prostaglandine sind ihre einfache Anwendbarkeit und ihre Einsatzmöglichkeit über einen langen Zeitraum der Schwangerschaft. Als Nachteile der Prostaglandine sind akute Nebenwirkungen wie Schmerzen und Übelkeit zu nennen, außerdem liegt die Erfolgsrate im Falle des Schwangerschaftsabbruches in fortgeschrittenen Phasen der Schwangerschaft auch bei einer längeren Dauer der Prostaglandinbehandlung nicht über 90 %.

Eine andere Möglichkeit der Beendigung einer Schwangerschaft besteht in der Applikation eines Antigestagens (Med. et Hyg. 1982, Vol. 40, 2087 - 2093). Antigestagene sind besser verträglich als Prostaglandine, haben aber eine größere Latenz und individuelle Variabilität des Wirkungseintritts im Vergleich mit den Prostaglandinen.

Es wurde nun gefunden, daß PG-typische und AG-typische Nachteile vermieden werden, wenn man Prostaglandine (PG) und Antigestagene (AG) gemeinsam für den Schwangerschaftsabbruch verwendet.

Die Gewichtsmengen an Prostaglandin und Antigestagen können bei gemeinsamer Anwendung im Vergleich zu den üblichen Mengen stark herabgesetzt werden, wobei die Erfolgsrate der Schwangerschaftsabbrüche sogar noch gesteigert werden kann. Prostaglandin und Antigestagen werden vorzugsweise getrennt, gleichzeitig und/oder zeitlich abgestuft (sequential), in einem Gewichtsverhältnis von Prostaglandin zu Antigestagen von im wesentlichen 1: 20 bis 1 : 6000 verwendet.

Als für die erfindungsgemäße Verwendung geeignete Prostaglandine kommen alle für den Schwangerschaftsabbruch geeignete Prostaglandine infrage; das sind insbesondere Prostaglandine der E- und F-Reihe. Beispielsweise genannt seien:

Prostaglandin  $E_2$ ,

Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ ,

Prostaglandin E-Derivate, wie

16-Phenoxy- $\omega$ -17,18,19,20-tetranor-PGE<sub>2</sub>-methylsulfonylamid (Sulproston),

16,16-Dimethyl-trans- $\Delta^2$ -PGE<sub>1</sub>-methylester (Gemeproston),

9-Deoxo-16,16-dimethyl-9-methylen-PGE<sub>2</sub> (Metenenproston),

Prostaglandin F-Derivate, wie  
 15-Methyl-PG F<sub>2α</sub>-methylester,  
 (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-9-Chlor-11,15-dihydroxy-16,16-  
 dimethyl-5,13-prostadiensäure (DE-OS 29 50 027),  
 (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-  
 phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäure  
 (DE-OS 31 26 924),  
 (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-16,16-dimethyl-  
 9-fluor-5,13-prostadiensäure (DE-OS 31 26 924),  
 (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-9-Brom-11,15-dihydroxy-16-  
 phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäure  
 (DE-OS 31 48 743),  
 (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-9-Brom-11,15-dihydroxy-16,16-  
 dimethyl-5,13-prostadiensäure (DE-OS 31 48 743).

Die Prostaglandine werden in Mengen eingesetzt, die deutlich unterhalb der sonst für den Schwangerschaftsabbruch üblichen Mengen liegen. Die gemäß vorliegender Erfindung anzuwendende Menge hängt u.a. vom Hormonspiegel, vom Alter der Gravidität und der Art der Applikation ab. Bei der Verwendung von Sulproston als Prostaglandin wird man in der Regel mit 0,03 bis 0,5 mg pro Tag auskommen. Die Applikation kann zum Beispiel lokal, topisch, enteral oder parenteral erfolgen. Bei der intramuskulären Injektion bzw. intravenösen Infusion werden beispielsweise Mengen von etwa 0,1 bis 0,3 mg Sulproston pro Tag benötigt. Bei der lokalen Applikation, beispielsweise extraamniotisch oder intravaginal, werden etwa 0,03 bis 0,5 mg Sulproston pro Tag eingesetzt. Für die topische Anwendung können auch transdermale Systeme wie Hautpflaster eingesetzt werden. Anstelle von Sulproston können erfindungsgemäß biologisch äquivalente Mengen von anderen Prostaglandinen eingesetzt werden.

Die gemeinsame Behandlung mit Prostaglandin und Antigestagen erfolgt in der Regel über 1 bis 4, vorzugsweise 1 bis 2 Tage, wobei Prostaglandin und Antigestagen vorzugsweise getrennt und gleichzeitig oder getrennt und zeitlich abgestuft (sequential) appliziert werden können.

Bei der Sequenztherapie wird zunächst das Antigestagen über 1 bis 4 Tage und anschließend das Prostaglandin allein oder Prostaglandin und Antigestagen gemeinsam über 24 Stunden appliziert.

Grundsätzlich können Prostaglandin und Antigestagen auch kombiniert in einer Dosiseinheit appliziert werden.

Als Antigestagene kommen alle Verbindungen infrage, die eine starke Affinität zum Gestagenrezeptor (Progesteronrezeptor) besitzen und dabei keine eigene gestagene Aktivität zeigen. Als kompetitive Progesteronantagonisten kommen beispielsweise folgende Steroide infrage:

11 $\beta$ -/[4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU-38486) und

11 $\beta$ -/[4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-18-methyl-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on und

11 $\beta$ -/[4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-D-homo-4,9(10)-16-estratrien-3-on  
(Europäische Patentanmeldung 82400025.1 - Veröffentlichungs-Nr. 0 057 115);

ferner

11 $\beta$ -p-Methoxyphenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -ethinyl-4,9(10)-estradien-3-on (Steroids 37 (1981) 361 - 382) und

11 $\beta$ -(4-Dimethylaminophenyl)-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on.

Die Antigestagene werden gemäß vorliegender Erfindung in Mengen eingesetzt, die in der Regel unterhalb der sonst für den Schwangerschaftsabbruch üblichen Mengen liegen. Im allgemeinen wird man mit 10 - 200 mg 11 $\beta$ -(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on pro Tag oder einer biologisch äquivalenten Menge eines anderen Antigestagens auskommen.

Die Antigestagene können zum Beispiel lokal, topisch, enteral oder parenteral appliziert werden.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen infrage, die in üblicher Weise mit den in der Galenik gebräuchlichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können. Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen oder transdermale Systeme wie Hautpflaster infrage.

Eine Dosiseinheit enthält etwa 10 bis 200 mg 11 $\beta$ -(4-N,N-Dimethylamino)-phenyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen Antigestagens. Die nachstehenden Beispiele sollen die galenische Formulierung erläutern.

Beispiel 1Zusammensetzung einer gefriergetrockneten Sulproston-  
Formulierung pro Ampulle

0,1 mg Sulproston  
5,0 mg Polyvinylpyrrolidon (K-Wert = 15 - 18)  
1,95 mg Tris(hydroxymethyl)aminomethan-hydrochlorid  
(Tremetamol · HCl) (aus 1,5 mg Tremetamol und  
1 N Salzsäure)  
7,05 mg  
=====

Zur Dosierung und Anwendung wird der Inhalt der Ampulle mit isotonischer Kochsalzlösung aufgelöst für die intramuskuläre Injektion bzw. intravenöse Infusion oder extra-anniale Applikation.

Herstellung der Trockensubstanz

Sulproston wird durch Zugabe einer eisgekühlten Lösung des Polyvinylpyrrolidons und Tremetamols in destilliertem Wasser in Lösung gebracht. Durch Zugabe von 1 N Salzsäure wird unter starker Kühlung der pH-Wert der Lösung auf 5,0 eingestellt. Anschließend wird die Lösung auf das erforderliche Volumen aufgefüllt. Nach Filtration über ein Membranfilter wird die Lösung in Ampullen dosiert.

Die Lösung wird dann durch Eintauchen der Ampullen in eine Aceton/Trockeneis-Kältemischung eingefroren und sofort in einer vorgekühlten Gefriertrockenanlage ca. 48 Stunden gefriergetrocknet. Nach Abschluß der Gefrier-trocknung werden die Ampullen sofort zugeschmolzen.



Beispiel 2

Zusammensetzung einer Folie mit Sulproston für die  
vaginale Applikation

0,1 mg Sulproston  
19,6 mg Hydroxypropylcellulose  
0,32 mg Polyoxyethylenpolyoxypropylenpolymeres  
(Pluronic F 68<sup>(R)</sup>)  
-----  
20,02 mg  
=====

Die Folie hat eine Länge von 3 cm.

Beispiel 3

Zusammensetzung einer Folie mit Sulproston für die  
buccale Applikation

0,3 mg Sulproston  
9,16 mg Hydroxypropylcellulose  
9,16 mg Cellulosefasern  
0,15 mg Polyoxyethylenpolyoxypropylenpolymeres  
(Pluronic F 68<sup>(R)</sup>)  
-----  
18,77 mg  
=====

Die Fläche der Folie ist 1,2 x 1,2 cm.

Beispiel 4

Zusammensetzung einer Tablette mit Sulproston zur vaginalen Applikation

0,1	mg	Sulproston
238,9	mg	Laktose
110,0	mg	mikrokristalline Cellulose
1,0	mg	Magnesiumstearat
350,0	mg	
=====		

Beispiel 5

Zusammensetzung einer weiteren Tablette mit 11 $\beta$ -/[4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on zur oralen Applikation

10,0	mg	11 $\beta$ -/[4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on
140,5	mg	Laktose
69,5	mg	Maisstärke
2,5	mg	Polyvinylpyrrolidon 25
2,0	mg	Aerosil
0,5	mg	Magnesiumstearat
225,0	mg	Gesamtgewicht
=====		

## Pharmakologische Beobachtungen

Für die Pilotversuche an graviden Meerschweinchen und Ratten wurden das Prostaglandin Sulproston und die Antigestagene 11 $\beta$ -[4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU 38486) und 11 $\beta$ -(4-Dimethylaminophenyl)-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on als Modellsubstanzen ausgewählt. Die geprüften Dosierungen sind der Tabelle 1 und den Abbildungen 1 bis 4 zu entnehmen.

### 1.) Untersuchungen an graviden Meerschweinchen

#### 1.1) Prüfung der Kombination

##### Versuchsbeschreibung:

Gravide Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von ca. 800 g wurden am 42. Tag der Schwangerschaft in den Versuch genommen (der zweite Tag der Vaginalöffnung in der Anpaarungsphase wurde als erster Tag der Gravidität gerechnet). Vor Versuchsbeginn wurde die Gravidität durch Palpation kontrolliert. Die Behandlung mit den ausgewählten Prüfsubstanzen bzw. der Kombination erfolgte durch tägliche Injektion am 43. und 44. Tag der Gravidität. Die Testsubstanzen wurden dazu in Benzylbenzoat + Rizinusöl (Mischungsverhältnis bei Sulproston: 1 + 2; RU 38486: 2 + 4,5) gelöst und die tägliche Dosis in einem Volumen von 0,4 ml (Sulproston) bzw. 1,0 ml (RU 38486) s.c. injiziert. Das eventuelle Ausstoßen von Früchten wurde unter und nach der Behandlung mehrfach täglich kontrolliert. Am 50. Tag der Gravidität wurden die Tiere getötet. Die Uteri wurden inspiziert und die Foeten befundet.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der Versuche zur Abortinduktion beim graviden Meerschweinchen bei kombinierter Verabreichung von Antigestagen und Prostaglandin sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Sulproston:

Die abortauslösende Wirkung von Sulproston war dosisabhängig. Bei einer Dosis von 0,03 mg/d s.c. wurde eine Abortrate von 30 % (= Abort bei 3 von 10 behandelten Tieren) ermittelt. Die Ausstoßung von Embryonen aus dem Uterus erfolgte bei dieser Dosis mit einer Latenz von ca. 1 - 2 Tagen (s. Abbildung 1).

Antigestagene:

Mit dem Antigestagen RU 38486 war eine Unterbrechung einer bestehenden Schwangerschaft mit 30 mg/d s.c. bei 4 von 9 behandelten Tieren zu erzielen. Bei einer Dosis von 10,0 mg/d s.c. lag die Abortrate bei 3/9 behandelten Tieren. Nach 3,0 mg/d s.c. abortierte nur noch 1 von 8 behandelten Tieren. Die Aborte erfolgten mit einer 4- bis 7tägigen Latenz vom Behandlungsbeginn (siehe Abbildung 1).

AG/PG-Kombination:

Die Kombination von subabortiven Antigestagendosen (3,0 mg bzw. 10,0 mg RU 38486/d s.c.) mit einer marginal wirksamen Sulprostondosis von 0,03 mg/d s.c. führte im Vergleich zur alleinigen Antigestagen-Behandlung jeweils zu einer deutlich höheren

Abortrate und zu einem weit schnelleren Auftreten der Aborte. Das Induktions-Abortintervall war auch kürzer als bei alleiniger PG-Behandlung, sofern diese überhaupt die Ausstoßung der Fruchtanlagen bewirkte (siehe Tabelle 1 und Abbildung 1).

## 1.2) Prüfung bei sequentieller Behandlung

### Versuchsbeschreibung:

Gravide Meerschweinchen mit einem Körpergewicht von ca. 800 g wurden am 42. Tag der Schwangerschaft in den Versuch genommen (der zweite Tag der Vaginalöffnung in der Anpaarungsphase wurde als erster Tag der Gravidität gerechnet). Vor Versuchsbeginn wurde die Gravidität durch Palpation kontrolliert. Die Behandlung mit den ausgewählten Antigestagenen erfolgte durch tägliche Injektion am 43. und 44. Tag der Gravidität. Das Prostaglandin wurde am 45. Tag appliziert. Das Antigestagen wurde dazu in Benzylbenzoat + Rizinusöl (Mischungsverhältnis 2 + 4,5) gelöst und die tägliche Dosis in einem Volumen von 1,0 ml subcutan injiziert. Das Sulproston wurde in der galenischen Zubereitung der Nalador<sup>(R)</sup>-Ampulle verwendet und subcutan injiziert. Das eventuelle Ausstoßen von Früchten wurde unter und nach der Behandlung mehrfach täglich kontrolliert. Am 50. Tag der Gravidität wurden die Tiere getötet. Die Uteri wurden inspiziert und die Foeten befundet.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der Versuche zur Abortinduktion beim graviden Meerschweinchen bei sequentieller Anwendung von Antigestagen und Prostaglandin sind in der Abbildung 2 zusammengefaßt.

Sulproston:

Bei einer Dosis von 0,1 mg Sulproston/d s.c. wurde eine Abortrate von 50 % (= Abort bei 3 von 6 behandelten Tieren) ermittelt. Die Ausstoßung von Embryonen aus dem Uterus erfolgte bei dieser Dosis mit einer Latenz von ca. 6 - 24 Stunden (s. Abbildung 2).

Antigestagene:

Mit dem Antigestagen RU 38486 war eine Unterbrechung einer bestehenden Schwangerschaft mit 10 mg/d s.c. bei 3 von 9 behandelten Tieren zu erzielen. Allerdings erfolgte der Abort erst am Tag 48 bzw. 49, d.h. mit einer 5- bis 6tägigen Latenz vom Behandlungsbeginn (siehe Abbildung 2).

AG/PG-Sequenzbehandlung:

Bei sequentieller Verabreichung der obengenannten marginal wirksamen AG- und PG-Dosen kam es bei allen behandelten Meerschweinchen (6/6 Tieren) zum Abbruch der Gravidität (siehe Abbildung 2), wobei die zeitliche Latenz viel geringer als bei der alleinigen PG-Behandlung war, sofern diese überhaupt erfolgreich war (Medianwerte: 4 Stunden versus 12 bis 24 Stunden).

## 2) Untersuchungen an graviden Ratten

### Versuchsbeschreibung:

Die Versuche wurden an weiblichen Wistar-Ratten hauseigener Zucht im Gewicht von ca. 200 g durchgeführt. Nach erfolgter Anpaarung wurde der Schwangerschaftsbeginn durch Nachweis von Spermien in Vaginalabstrichen gesichert.

Der Tag des Spermiennachweises gilt als Tag 1 der Gravidität (= d1 p.c.).

Die Antigestagene wurden in einem Benzylbenzoat-Rizinusöl-Gemisch (Verhältnis 1+4) gelöst. Das Vehikelvolumen pro Einzeldosis betrug 0,2 ml. Die Behandlung erfolgte subcutan.

Die gewählten Dosierungen sind der Abbildung 3 zu entnehmen.

Das Prostaglandin Sulproston wurde in einem Gemisch aus Äthanol + Benzylbenzoat + Rizinusöl (Verhältnis 1+5+12) gelöst. Das Vehikelvolumen der gewählten Einzeldosis von 0,1 mg betrug 0,2 ml. Sulproston wurde subcutan appliziert.

Vor Versuchsbeginn wurde die Gravidität durch Palpation kontrolliert. Die Zuordnung der graviden Tiere zu den verschiedenen Versuchsgruppen erfolgte zufällig (n = 6/Gruppe). Bei alleiniger Gabe der ausgewählten Antigestagene erfolgte die Behandlung durch tägliche Injektion von d13-15 der Schwangerschaft. Gruppen, die einer kombinierten Antigestagen-/Prostaglandin-Behandlung zugeführt wurden, erhielten zusätzlich 2 x 0,1 mg Sulproston/Tier s.c. an d15 p.c.

Einer weiteren Gruppe wurde allein Sulproston verabreicht (2 x 0,1 mg/Tier s.c. an d15 p.c.). Der Kontrollgruppe wurde von d13-15 p.c. täglich 0,2 ml des Benzylbenzoat-Rizinusöl-Vehikels appliziert. An d17 p.c. wurden die Ratten getötet und die Uteri auf lebende und tote Foeten, retinierte Placenten sowie leere Nidationsstellen hin untersucht. Von allen Uteri wurden Fotos angefertigt. Pro Gruppe wurde der %-Satz kompletter Aborte (per Definition: leere Nidationsstelle) berechnet.

#### Ergebnisse:

Die Ergebnisse der Versuche zur Abortinduktion bei graviden Ratten sind in den Abbildungen 3 und 4 dokumentiert.

Die Behandlung mit wirksamen Antigestagenen führte bei Ratten zur Auslösung von Aborten. Es besteht allerdings eine Tendenz zu inkompletten Aborten, z.T. gehen die Aborte mit länger anhaltenden vaginalen Blutungen einher. (Ein entsprechendes Verhalten wurde in ersten klinischen Untersuchungen mit RU-486 zum Zeitpunkt der ausgebliebenen Menstruation beobachtet).

Für die Testsubstanz 11 $\beta$ -[4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on (A) betrug der %-Satz kompletter Aborte bei 3tägiger s.c.-Gabe von 3,0 mg/d s.c. 49,5 %. Nach Verabreichung von 3,0 mg RU-486/d s.c. lag die Rate kompletter Aborte bei 8,3 %. Die zusätzliche Sulprostongabe von 2 x 0,1 mg/d s.c. an Tag 15 konnte die abortive Wirkung von 11 $\beta$ -[4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\beta$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -methyl-4,9-gonadien-3-on und RU-486 deutlich steigern (siehe Abb. 3 und 4).



Tabelle 1:

Vergleichende Betrachtung der abortiven Wirkung von Sulproston (PG), RU-38.486 (kompetitiver Progesteronantagonist) und der Kombination beider Substanzen beim graviden Meerschweinchen. 1) - Behandlung d43 und d44, Autopsie an d50.

Dosis mg/d s.c.	n Tiere mit Abort / n Tiere gesamt, ( ) * = 'misses abortions'	
	Sulproston	RU-38.486
30,0	-	4/9
10,0	-	3/9
3,0	-	1/8
1,0	-	-
0,3	10/10	-
0,1	8/10 (2/10)*	-
0,03	3/10	-
0,01	0/9	-

1) Screening-Daten des Dept. Endokrinpharmakologie I,  
Schering AG

0,03 mg Sulproston  
+  
10,0 mg RU-38.486  
7/9

0,03 mg Sulproston  
+  
3,0 mg RU-38.486  
4/8

- Behandlung: d 43 + d 44  
Autopsie: d 50
- RU-486 30,0 mg/d s.c. (4/9)
  - ◐ RU-486 10,0 mg/d s.c. (3/9)
  - ◑ RU-486 3,0 mg/d s.c. (1/8)
  - Sulproston 0,03 mg/d s.c. (3/10)
  - \* RU-486 10,0 mg/d s.c. (7/9)  
+ Sulproston 0,03 mg/d s.c.
  - △ RU-486 3,0 mg/d s.c. (4/8)  
+ Sulproston 0,03 mg/d s.c.
  - ( ) = Abortrate

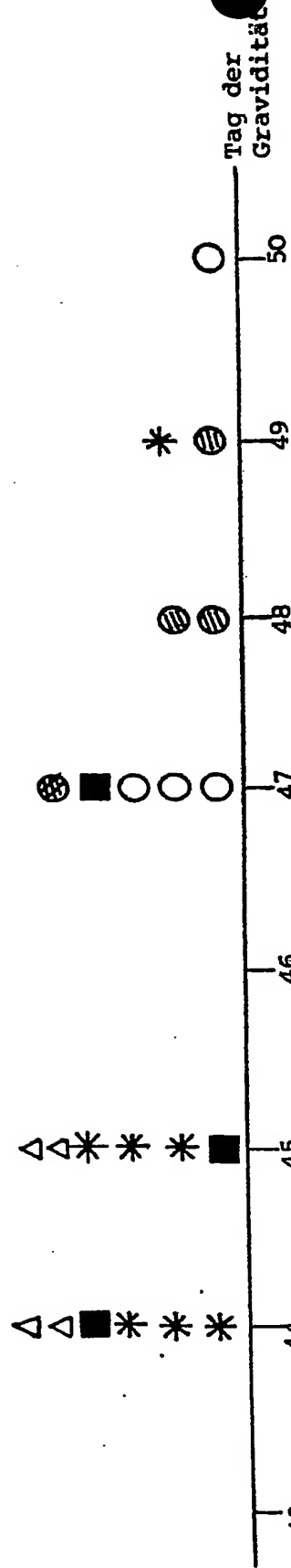
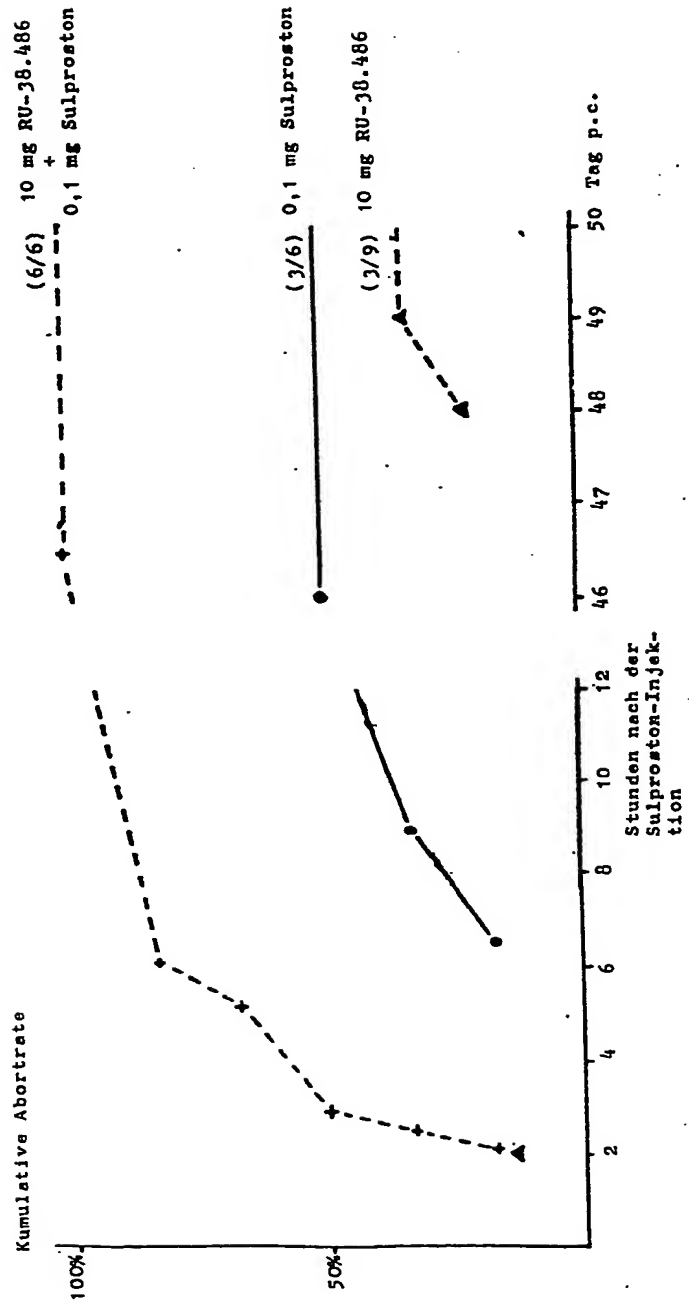


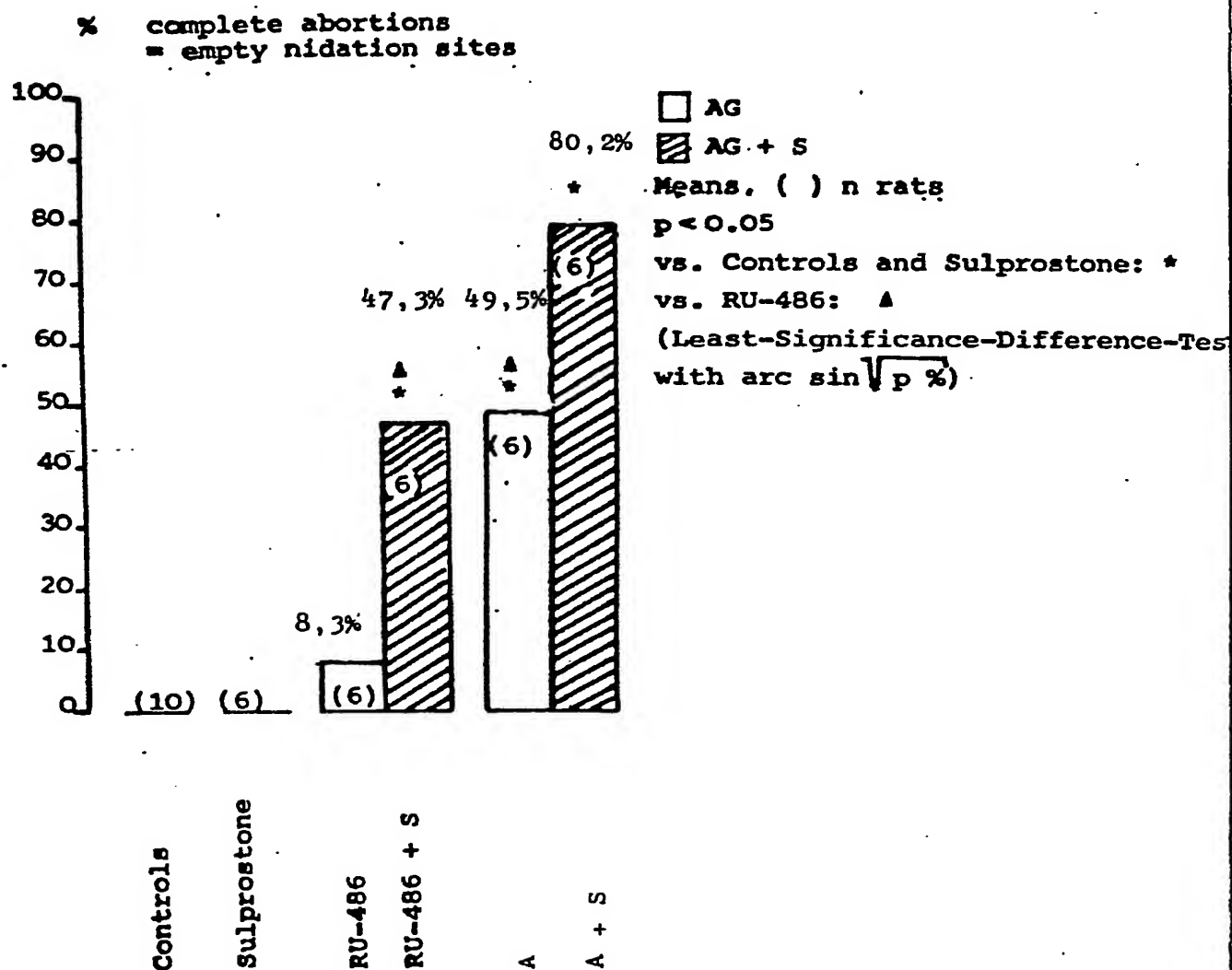
Abb. 1: Schwangerschaftsunterbrechung beim Meerschweinchen. - Tag des Abortes unter verschiedenen Behandlungen.

**Abbildung 2**  
 Vergleichende Betrachtung der abortiven Wirkung von Sulproston (PG) und RU-38.486 (AG) und der  
 sequentiellen Anwendung beider Substanzen beim graviden Meerschweinchen.  
 Behandlung AG:d43 und d44; PG:d45.  
 Applikation: s.c.



**Abbildung 3**

Evaluation of synergistic antigestagen (AG)/Sulprostone(S)-actions in advanced pregnancy in rats. - Antigestagen: 3,0 mg/d s.c. days 13-15 p.c., Sulprostone: 0,1 mg 2 x day 15 p.c., autopsy day 17 p.c.



RU-486 = 11β-(4-N,N-Dimethylamino-phenyl)-17β-hydroxy-17α-propinyl-4,9(10)-estradien-3-on

A = 11β-(4-Dimethylaminophenyl)-17α-hydroxy-17β-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-4,9-gonadien-3-on

## Abbildung 4

Evaluation of synergistic antigestagen(AO)/sulprostone(s)-actions in advanced pregnancy in rats. - Antigestagen: 3.0 mg/d a.c. days 13-15 p.c., Sulprostone: 0.1 mg 2 x day 15 p.c., autopsy day 17 p.c.

11 $\beta$ -(4 $\alpha$ , 8 $\alpha$ -dimethyl androphenyl)-17 $\alpha$ -hydroxy-  
-17 $\alpha$ -propynyl-4, 9(10)-estradiol-3-on (RU-486)



RU-486 + S



11 $\beta$ -(4 $\alpha$ -dimethyl androphenyl)-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -  
-17 $\alpha$ -hydroxypropyl-4, 9(10)-estradiol-3-on



11 $\beta$ -(4 $\alpha$ -dimethyl androphenyl)-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -  
-17 $\alpha$ -hydroxypropyl-4, 9(10)-estradiol-3-on + S



Controls



Sulprostone



Evaluation of synergistic antigestagen(AG)/Sulprostone(S)-actions in advanced pregnancy in rats. - Antigestagen: 3.0 mg/d s.c. days 13-15 p.c., Sulprostone: 0.1 mg 2 x day 15 p.c., autopsy day 17 p.c.

11β-(4-N,N-Dimethylaminophenyl)-17α-hydroxy-  
-17α-propynyl-4,9(10)-estradien-3-on (RU-486)



RU-486 + S



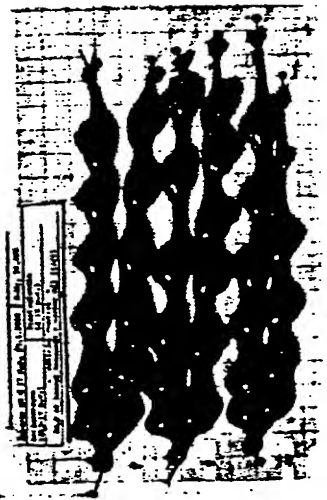
11β-(4-N,N-Dimethylaminophenyl)-17α-hydroxy-170-  
-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-4,9-gonadien-3-on



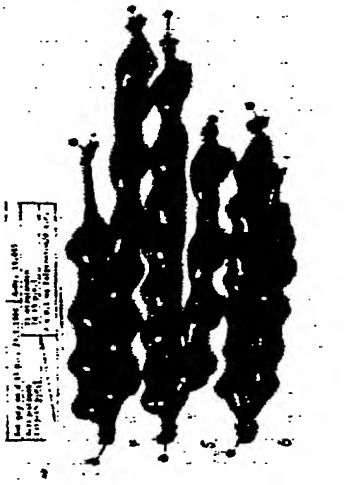
11β-(4-N,N-Dimethylaminophenyl)-17α-hydroxy-170-  
-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-4,9-gonadien-3-on + S



Controls



Sulprostone



0139608

- 20a -

Patentansprüche

- 1) Kombinationserzeugnis zur gemeinsamen Verwendung zur Geburtseinleitung oder für den Schwangerschaftsabbruch, enthaltend ein Prostaglandin (PG) und ein Antigestagen (AG).
- 2) Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Prostaglandin und Antigestagen in einem Gewichtsverhältnis 1 : 20 bis 1 : 6000 stehen.
- 3) Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Prostaglandin und Antigestagen in getrennten Dosiseinheiten vorliegen.
- 4) Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine PG-Dosiseinheit 0,03 - 0,5 mg Sulproston (16-Phenoxy- $\omega$ -17,18,19,20-tetranor-PGE<sub>2</sub>-methylsulfonylamid) oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen Prostaglandins enthält.
- 5) Erzeugnis gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine AG-Dosiseinheit 10 - 200 mg 11 $\beta$ -[4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on oder eine biologisch äquivalente Menge eines anderen Antigestagens enthält.
- 6) Verwendung von Prostaglandinen und Antigestagenen zur gleichzeitigen getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung zur Geburtseinleitung oder für den Schwangerschaftsabbruch.
- 7) Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Prostaglandin und Antigestagen in einem Gewichtsverhältnis 1 : 20 bis 1 : 6000 stehen.

- 8) Verwendung von 0,03 - 0,5 mg Sulproston als Prostaglandin oder einer biologisch äquivalenten Menge eines anderen Prostaglandins gemäß Anspruch 6.
- 9) Verwendung von 10 - 200 mg 11 $\beta$ -[4-N,N-Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propinyl-4,9(10)-estradien-3-on als Antigestagen oder einer biologisch äquivalenten Menge eines anderen Antigestagens gemäß Anspruch 6.
- 10) Verwendung von Prostaglandinen zur Geburtseinleitung in Kombination mit Antigestagenen.
- 11) Verwendung von Prostaglandinen für den Schwangerschaftsabbruch in Kombination mit Antigestagenen.



# PATENT SPECIFICATION

(11) 1 521 688

1 521 688

- (21) Application No. 47400/74 (22) Filed 1 Nov. 1974  
 (23) Complete Specification filed 31 Oct. 1975  
 (44) Complete Specification published 16 Aug. 1978  
 (51) INT CL<sup>3</sup> C07C 177/00 A61K 33/00 C07D 307/34 333/04//317/72  
 C07F 9/02  
 (52) Index at acceptance  
 C2C 1175 1492 1510 200 211 215 220 222 225 226 227 22Y 231  
 237 240 246 253 254 25Y 261 28X 304 30Y 311 313 314  
 316 31Y 338 339 351 353 355 35Y 360 361 362 364 366  
 367 368 36Y 37X 386 387 388 389 401 407 409 40Y 43X  
 440 490 491 509 623 624 625 628 634 635 638 652 655  
 658 65X 662 665 675 694 697 790 79Y BJ BW UF UK  
 UL UP UQ  
 C2P 11.1 3B12B 3B14A 3B18C 3B19C 3B19E 7 8



- (72) Inventors BARBARA JOYCE BROUGHTON  
 MICHAEL PETER LEAR CATON  
 EDWARD CHARLES JOHN COFFEE and  
 PETER JAMES WARREN

(54) CYCLOPENTANE DERIVATIVES

PATENTS ACT 1949

SPECIFICATION NO 1521688

Amendment is made in accordance with the Decision of the Principal Examiner acting for the Comptroller-General, dated the 17th day of August 1979 under Section 9 in the following manner:

Reference has been directed in pursuance of Section 9 subsection (1) of the Patents Act, 1949 to Patent Nos. 1485352 and 1508168.

THE PATENT OFFICE  
 18 September 1979

Bas 71163/3

- 15 or bromine) atoms, straight- or branched-chain alkyl groups containing from 1 to 4  
 carbon atoms, trihalomethyl (e.g. trifluoromethyl) groups, alkenyl groups containing  
 from 2 to 4 carbon atoms, phenyl groups, alkoxy group containing from 1 to 4 carbon  
 atoms, hydroxy groups, nitro groups, cyano groups, carboxy groups, alkoxy carbonyl  
 groups wherein the alkoxy moiety contains from 1 to 4 carbon atoms, hydroxymethyl  
 20 groups, alkoxy methyl groups wherein the alkoxy moiety contains from 1 to 4 carbon  
 atoms, sulphino groups, alkylsulphonyl groups wherein the alkyl moiety contains from  
 1 to 4 carbon atoms, and sulphonyl, carbamoyl, N-aminocarbonyl, amidino, amino  
 and hydroxyamino groups, each such nitrogen-containing group optionally being  
 25 substituted by one or more alkyl groups each containing from 1 to 4 carbon atoms, *n*  
 represents 5, 6, 7 or 8, preferably 6, and either (i) A represents a straight- or  
 branched-alkylene chain containing from 1 to 12, preferably from 1 to 7, carbon  
 atoms, X represents an ethylene or *trans*-vinylene group, Y represents a carbonyl  
 group or a group —CH(OR<sup>3</sup>)— (wherein R<sup>3</sup> represents a hydrogen atom or a  
 30 carboxylic acyl group, for example a straight- or branched-chain alkanoyl group  
 containing from 1 to 6 carbon atoms or a benzoyl group), and Z represents a direct  
 bond or an oxygen or sulphur atom, or else (ii) A and Z both represent direct bonds,  
 and X and Y represent simultaneously ethylene and carbonyl, *trans*-vinylene and  
 carbonyl, or ethylene and —CH(OR<sup>3</sup>)—, groups respectively (R<sup>3</sup> being as hereinbefore  
 35 defined)] and, when R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom, non-toxic salts thereof.  
 As will be apparent to those skilled in the art, the structure shown in general

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**